




# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**


**Anmeldenummer: 85115459.1**



**Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 475/08**  
**A 61 K 31/495**



**Anmeldetag: 05.12.85**



**Priorität: 12.12.84 DE 3445298**



**Veröffentlichungstag der Anmeldung:**  
**25.06.86 Patentblatt 86/26**



**Benannte Vertragsstaaten:**  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**



**Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH**  
**Postfach 1755**  
**D-7950 Biberach (Riss)(DE)**



**Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Stecherweg 19**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**



**Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Lamparterweg 1**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**


**Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Silcherstrasse 8**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**


**Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Talfeldstrasse 34**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**

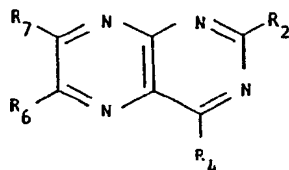

**Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Obere Au 5**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**


**Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.**  
**laurenbühlstrasse 17**  
**D-7951 Mittelbiberach(DE)**


**Erfinder: Weisenberger, Hans, Dr. Dipl.-Chem.**  
**Haydnweg 5**  
**D-7950 Biberach 1(DE)**


**Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.**


**Die Erfindung betrifft neue Pteridine der allgemeinen Formel**



in der

**R<sub>2</sub>** die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,  
**R<sub>4</sub>** eine Diäalkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,  
**R<sub>6</sub>** ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und  
**R<sub>7</sub>** eine Alkylaminogruppe, Diäalkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazino- gruppe, wobei in den Resten **R<sub>4</sub>**, **R<sub>6</sub>** und **R<sub>7</sub>** jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gler

zeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste **R<sub>4</sub>** und **R<sub>7</sub>** in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

Diese stellen, wenn **R<sub>2</sub>** die N-Formyl-piperazinogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I dar, in der **R<sub>2</sub>** die Piperazinogruppe darstellt, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasenhemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorstadium.

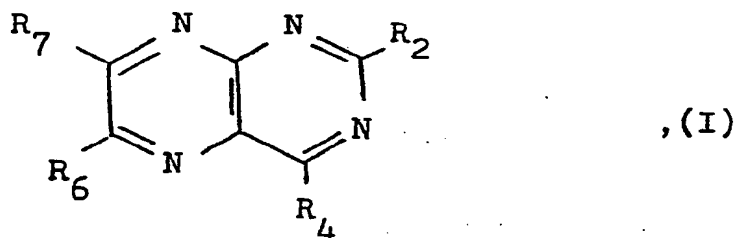
Die neuen Verbindungen lassen sich nach an für sich bekannten Verfahren herstellen.

5 Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und  
deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als  
Arzneimittel

---

In der US-A-2.940.972 werden bereits substituierte Pteridine  
beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen, nämlich coronarerweiternde, sedative, antipyre-  
10 tische und analgetische Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Pteridine der allgemei-  
nen Formel



und deren Säureadditionssalze wertvolle Eigenschaften auf-  
weisen. Diese stellen, wenn R<sub>2</sub> die N-Formyl-piperazino-  
15 gruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung  
der Pteridine der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die  
Piperazino-Gruppe darstellt, und von deren Säureadditions-  
salze, insbesondere von deren physiologisch verträglichen  
Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen  
20 Säuren dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasen-  
hemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorstadium.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

$R_2$  die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

$R_4$  eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenyl-alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thio-  
5 morpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

$R_7$  eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thio-  
10 morpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den obengenannten Resten  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoff-  
atomen der Reste  $R_4$  und  $R_7$  in 2- oder 3-Stellung jeweils  
15 durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die als Zwischenprodukte geeigneten neuen 2-(N-Formyl-piperazino)-pteridine der obigen allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze und die neuen 2-Piperazino-pteridine der  
20 obigen allgemeinen Formel I, deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

25 Für die bei der Definition der Reste  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für  $R_2$  die der Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

für  $R_4$  die der Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-,  
 5 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-  
 10 ethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-, N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

15 für  $R_6$  die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder Phenylgruppe und

für  $R_7$  die der Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-n-Propyl-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-,  
 20 2-Phenylethylamino-, 3-Phenylpropylamino-, N-Methyl-1-phenylethylamino-, N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Ethyl-3-phenylpropylamino-, 2-Hydroxyethylamino-, 2-Hydroxy-n-propylamino-, 3-Hydroxy-n-propylamino-, 2-Hydroxyisopropylamino-,  
 25 Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Bis(2-hydroxy-n-propyl)-amino-, Bis(3-hydroxy-n-propyl)-amino-, N-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxy-n-propylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, N-Ethyl-2-hydroxyethylamino-, N-Methyl-2-hydroxy-n-propyl-  
 30 amino-, N-Isopropyl-2-hydroxy-ethylamino-, N-(2-Hydroxyethyl)-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino-, 1-Oxidothiazolidino- oder Piperazinogruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind  
 35 diejenigen, in denen

R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe,

R<sub>4</sub> die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,  
Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-  
amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpho-  
5 lino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxido-  
thiazolidinogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-,  
Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpho-  
10 lino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder  
Piperazinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze,  
insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureaddi-  
tionssalze.

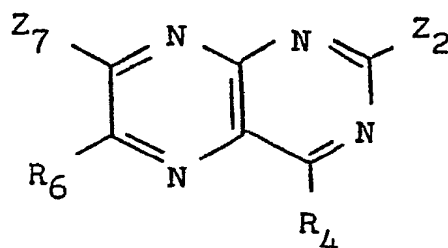
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen  
15 Formel I sind jedoch diejenigen, in den R<sub>2</sub> und R<sub>6</sub> wie  
vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sub>4</sub> eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-  
pholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxy-  
ethylaminogruppe und

20 R<sub>7</sub> eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzyl-  
amino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomor-  
pholinogruppe darstellen.

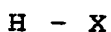
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach fol-  
genden Verfahren:

25 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der  
 $R_4$  und  $R_6$  wie eingangs definiert sind,  
 einer der Reste  $Z_2$  oder  $Z_7$  eine nukleophil austauschbare  
 Gruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom,  
 5 darstellt und  
 der andere der Reste  $Z_2$  oder  $Z_7$  die für  $R_2$  oder  $R_7$   
 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Ver-  
 bindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der  
 die Reste  $R_2$  und  $R_7$  die gleiche Bedeutung besitzen, auch  
 10 eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom,  
 z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einem Amin der  
 allgemeinen Formel



, (III)

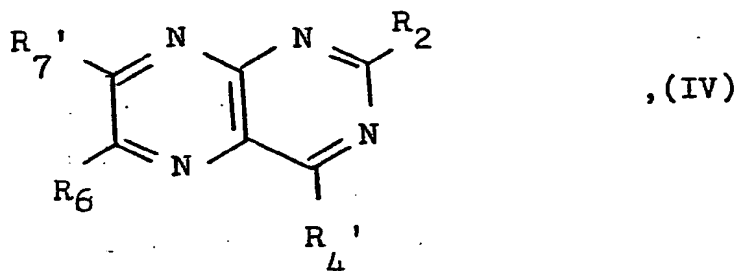
in der  
 15 X die für  $R_2$  oder  $R_7$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt  
 oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest  
 geschützte Piperazinogruppe darstellt, und erforderlichenfalls  
 anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel  
 20 wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Dimethylsulf-  
 oxid oder Dimethylglycoläther bei Temperaturen zwischen 0  
 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen der Raum-  
 temperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs-  
 mittels, oder in der Schmelze durchgeführt. Hierbei kann die  
 25 Verwendung eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat,  
 Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil sein.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt entweder hydrolytisch in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid vorzugsweise in  
 5 einem wässrigen Lösungsmittel wie Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Dioxan/ Wasser bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes kann auch gleichzeitig während der Umsetzung bei Verwendung eines Über-  
 10 schusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel III erfolgen.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine 1-Oxidothiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder  $R_7$  eine 1-Oxidothiomorpholino-  
 15 gruppe darstellen:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
 $R_2$  und  $R_6$  wie eingangs definiert sind,  
 $R_4'$  und  $R_7'$  die für  $R_4$  bzw.  $R_7$  eingangs erwähnten Bedeutung  
 20 besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_4'$  oder  $R_7'$  eine Thiomorpholinogruppe oder  $R_4'$  auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Ace-  
 25 ton, Eisessig, Methylenchlorid, Dioxan, verdünnter Schwefel-

säure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchgeführt.

Die Oxidation wird vorzugsweise mit einem Äquivalent des  
5 verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure  
10 in Methylenchlorid oder Chloroform bei 0 bis 60°C, mit Natriummetaperjodat in Dioxan oder Äthanol bei 80 bis 100°C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure, mit N-Bromsuccinimid in Äthanol, mit Jodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0  
15 bis 20°C und mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen lassen sich in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch  
20 verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen  
25 Formeln II bis IV sind zum größten Teil bekannt bzw. man erhält diese nach dem in der US-A-2.940.972 beschriebenen Verfahren (siehe Beispiele A bis D).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  die Piperazinogruppe  
30 darstellt, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere jedoch antithrombotische und



metastasenhemmende Wirkungen und eine Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase und auf das Tumorstadium.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin,

5 B = 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-6-phenyl-pteridin,

C = 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin,

10 D = 7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin und

E = 7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-pteridin

auf ihre Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase (PDE) von Tumorzellen und von Humanthrombozyten in vitro in Anlehnung  
15 an die von Pösch et al. beschriebenen Methode wie folgt untersucht (siehe Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 268, 272-291 (1971)):

a) Enzymgewinnung:

Die Phosphodiesterase wurde aus Bl6 Melanomgewebe von Mäusen  
20 durch Zentrifugation des Gewebehomogenates bei 5.000 x g (15 min. 4°C) gewonnen. Die Homogenisation der Gewebe erfolgte durch wiederholtes Frieren/Auftauen und Homogenisation nach Potter-Elvehjem bzw. durch Ultraschall. Der die PDE enthaltende Homogenat-Überstand wurde portioniert und bei -25°C  
25 tiefgefroren.

Die Gewinnung der Phosphodiesterase aus Humanthrombozyten erfolgte in gleicher Weise.

b). Bestimmung der PDE-Hemmung (PDE-assay):

Die Bestimmung der PDE-Hemmung durch die Prüfsubstanzen erfolgte mit 1 µmol/l <sup>3</sup>H-cAMP als Substrat. Die PDE-Hemmung wurde durch Messung des Abbaus des eingesetzten Substrats <sup>3</sup>H-cAMP zu <sup>3</sup>H-AMP im Vergleich zur Kontrolle ohne Prüfsubstanz erfaßt.

Das gebildete <sup>3</sup>H-AMP wurde durch eine Zinksulfat-Bariumhydroxid-Fällung vom verbliebenen <sup>3</sup>H-cAMP abgetrennt.

Die Berechnung der IC<sub>50</sub> als die Konzentration, die die PDE-Aktivität um 50 % hemmte, erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse.

Substanz	PDE-Hemmung (IC <sub>50</sub> in µmol/l)	
	Thrombozyten	Bl6-Tumorzellen
A	0,54	4,3
B	2,2	3,1
C	0,5	0,096
D	3,6	0,78
E	3,7	8,3

Akute Toxizität:

Die orientierende akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde orientierend an Gruppen von je 10 Mäusen nach oraler Gabe einer Einzeldosis bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

Substanz	Orientierende akute Toxizität	
A	>	250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
C	>	250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
D	>	250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)
E	>	250 mg (0 von 5 Tieren gestorben)

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze eignen sich aufgrund ihrer oben erwähnten pharmakologischen Eigenschaften zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sog. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.

- 10 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise 2- bis 4-mal täglich 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- 15 R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln,
- 20 z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/- Äthanol, Wasser/- Glycerin, Wasser/Sorbit, nichtionische Tenside wie z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Wasser-Polyäthylenglykol,
- 25 Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

- 30 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin

- 7,03 g (0,03 Mol) 2,4,7-Trichlor-pteridin werden in 100 ml Chloroform gelöst und bei 5°C mit einer Lösung von 3,0 g  
5 (0,03 Mol) Kaliumhydrogencarbonat in 50 ml Wasser versetzt. Anschließend tropft man 2,62 g (0,03 Mol) Morpholin in 50 ml Chloroform zu und rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur. Danach trennt man die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus  
10 Ethanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 7,4 g (86 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 187-188°C

Analog Beispiel A werden folgende Verbindungen erhalten:

- 2,7-Dichlor-4-piperidino-pteridin  
15 Ausbeute: 67 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 152-154°C (Ethanol)
- 2,7-Dichlor-4-benzylamino-pteridin  
Ausbeute: 75 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 150-152°C (Methanol)
- 20 2,7-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin  
Ausbeute: 65 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 230-235°C
- 2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin  
Ausbeute: 74 % der Theorie,  
25 Schmelzpunkt: 178-180°C

2,7-Dichlor-4-diethanolamino-pteridin

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 173-174°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-6-methyl-7-morpholino-pteridin

5 Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 230-232°C (Ethanol)

Beispiel B

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

35,5 g (0,114 Mol) 2,4,7-Trichlor-6-phenyl-pteridin werden  
10 in 500 ml Aceton gelöst und mit 11,5 g (0,13 Mol) Natrium-  
hydrogencarbonat in 120 ml Wasser versetzt. Dann wird eine  
Lösung von 11,8 g (0,114 Mol) Thiomorpholin zugegeben und  
noch 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung  
wird in 2 l Wasser eingegossen, der erhaltene Niederschlag  
15 wird gesammelt und aus Ethylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 36 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Analog Beispiel B werden folgende Verbindungen erhalten:

2,7-Dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

20 Ausbeute: 88 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 222-224°C

2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198-201°C

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168-170°C (Essigester)

2,7-Dichlor-4-dimethylamino-6-phenyl-pteridin

5 Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 236-238°C (Ethylenchlorid)

2,7-Dichlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 76 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 162-164°C (Ethanol)

2,7-Dichlor-4-(N-benzyl-methylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 141-143°C (Ethanol/Dioxan)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin

15 Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-200°C (Essigester)

2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169-171°C (Essigester)

## 20 Beispiel C

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

Zu einer Lösung von 7,6 g (0,02 Mol) 2,7-Dichlor-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin in 100 ml Dioxan gibt man 5,5 g  
25 (0,048 Mol) N-Formyl-piperazin in 10 ml Dioxan und läßt bei 40°C 1 Stunde rühren. Danach gibt man die Reaktionsmischung in 600 ml Wasser, saugt den Niederschlag ab und kocht ihn mit Essigester aus.

Ausbeute: 88 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 223-226°C

Analog Beispiel C werden folgende Verbindungen erhalten:

5 7-Chlor-4-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 230°C (Zersetzung)

10 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-morpholino-6-phenyl-pteridin  
Ausbeute: 90 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 247°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-piperidino-pteridin  
Ausbeute: 66 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 210-213°C (Essigester)

15 7-Chlor-4-dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin  
Ausbeute: 89 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 232-234°C (Essigester)

20 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethyl-amino)-6-phenyl-pteridin  
Ausbeute: 86 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: sintert ab 170°C

25 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin  
Ausbeute: 63 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 143-145°C (Essigester)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin  
Ausbeute: 60 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 210°C (Zersetzung)

7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-190°C (Essigester)

5 Beispiel D

2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin

- 7,4 g (0,025 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-pteridin werden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und mit 4,4 g (0,05 Mol) Morpholin 15 Minuten lang bei 40°C gerührt. Anschließend
- 10 läßt man abkühlen, versetzt mit 200 ml Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.
- Ausbeute: 57 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 253-255°C

- 15 Analog Beispiel D werden folgende Verbindungen erhalten:

7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-pteridin

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C (Dioxan)

4-Benzylamino-2-chlor-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

- 20 Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 264-265°C (Ethanol)

7-Benzylamino-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-240°C (Dioxan/Ethanol)



- 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-  
pteridin  
Ausbeute: 74 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 190-192°C
- 5 7-Benzylamino-2-chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteri-  
din  
Ausbeute: 66 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 169-170°C
- 10 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-  
pteridin  
Ausbeute: 80 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 214-215°C
- 15 7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin  
Ausbeute: 79 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 188-189°C (Dioxan)
- 2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin  
Ausbeute: 74 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 197-199°C (Ethanol)
- 20 2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin  
Ausbeute: 29 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 195-200°C
- 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin  
Ausbeute: 27 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 150-155°C

Beispiel 1

4,7-Dimorpholino-2-piperazino-pteridin

4,2 g (0,0125 Mol) 2-Chlor-4,7-dimorpholino-pteridin werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit einer Lösung von 10,8 g (0,125 Mol) wasserfreiem Piperazin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird 1 l Wasser zugegeben und mit 2 x 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird mit Ether gewaschen.

10 Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 257-259°C (Zersetzung)

Ber.: C 55,94 H 6,78 N 24,00

Gef.: 56,26 6,90 23,60

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 380, 279, 248 nm

15 Beispiel 2

7-Benzylamino-2-piperazino-4-piperidino-pteridin

5,3 g (0,015 Mol) 7-Benzylamino-2-chlor-4-piperidino-pteridin werden in 250 ml Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 10,3 g (0,12 Mol) Piperazin am Rückfluß gekocht.

20 Nach 2 Stunden wird mit 200 ml Wasser geschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-188°C

25 Ber.: C 65,32 H 6,98 N 27,70

Gef.: 65,21 7,35 27,46

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 370, 280, 242 nm

Beispiel 3

4-Benzylamino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4-Benzylamino-2-chlor-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 190-192°C (Methanol)

Ber.: C 57,51 H 5,98 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,35 6,12 25,29 7,24

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 375, 275, 247 nm

10 Beispiel 4

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 259-261°C (Methanol)

Ber.: C 57,52 H 5,48 N 25,55 S 7,31

Gef.: 57,46 5,84 25,60 7,66

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 375, 286, 247 nm

Beispiel 5

20 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172-174°C

Ber.: C 54,53 H 7,00 N 29,93

Gef.: 54,68 7,40 29,64

5  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 384, 278, 247 nm

### Beispiel 6

7-Benzylamino-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-  
pteridin

---

10 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-222°C

Ber.: C 60,84 H 6,64 N 28,41

Gef.: 61,03 6,45 28,12

15  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 372, 277, 243 nm

### Beispiel 7

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-2-piperazino-7-thiomorpho-  
lino-pteridin

---

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175-177°C

Ber.: C 52,28 H 6,71 N 28,70 S 8,21

Gef.: 52,06 6,44 28,42 8,35

25  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 384, 278, 247 nm

Beispiel 87-Benzylamino-4-diethanolamino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-2-chlor-4-diethanolamino-pteridin und Piperazin.

5 Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 203-208°C

Ber.: C 59,42 H 6,65 N 26,40

Gef.: 59,24 6,76 26,24

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 372, 278, 243 nm

10 Beispiel 94-Diethanolamino-7-morpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-4-diethanolamino-7-morpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 187-195°C

Ber.: C 53,46 H 6,98 N 27,70

Gef.: 53,11 6,94 27,53

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 382, 278, 247 nm

Beispiel 1020 6-Methyl-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4,7-dimorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180-185°C

0185259

Ber.: C 56,98 H 7,05 N 27,98  
 Gef.: 56,78 6,78 27,70  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 382, 279, 248 nm

### Beispiel 11

#### 5 6-Methyl-4-morpholino-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Chlor-6-methyl-4-morpholino-7-thiomorpholino-pteridin und Piperazin.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185-188°C

10 Ber.: C 54,77 H 6,78 N 26,90 S 7,70  
 Gef.: 54,99 7,05 26,69 7,93  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 382, 280, 247 nm

### Beispiel 12

#### 15 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

2,92 g 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-2-piperazino-pteridin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung von 1,72 g m-Chlorperbenzoesäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird einrotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1,1 g (36 % der Theorie),

25 Schmelzpunkt: 223-226°C

0185259

Ber.: C 50,23 H 6,45 S 7,88  
 Gef.: 49,93 6,42 8,03  
 $\lambda$  max (Ethanol): 386, 278, 245 nm

### Beispiel 13

#### 5 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin

---

3,2 g (7 mMol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 2,2 g (21 mMol) Benzylamin in 15 ml Dioxan am Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden  
 10 wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand in 100 ml Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird gesammelt, getrocknet und über eine kurze Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester/Methanol 15:1 chromatographiert. Anschließend wird die Substanz aus Essigester umkristallisiert.  
 15 Ausbeute: 80 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 218-221°C

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin  
 20 Ausbeute: 55 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: sintert ab 130°C (Essigester)

2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin  
 25 Ausbeute: 50 % der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 250-252°C (Wasser)

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 165-175°C

5 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxy-ethylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 135-155°C

10 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 155°C

4,7-Di-(N-methyl-benzylamino)-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin

15 Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 50-70°C

7-Dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 40°C

## 25 Beispiel 14

7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1,58 g (3 mMol) 7-Benzylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-



phenyl-4-thiomorpholino-pteridin werden mit 15 ml 10%iger Salzsäure 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen versetzt man die Lösung mit wässriger Kaliumcarbonatlösung und extrahiert das Produkt mit Chloroform. Die organische  
5 Phase wird im Vakuum eingeengt und das Produkt über eine Kieselgelsäure mit Methanol/konz. Ammoniak 80:1 chromatografiert.

Ausbeute: 0,8 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115-130°C

10 Ber.: C 65,03 H 6,06 N 22,47  
Gef.: 65,20 6,22 22,07  
 $\lambda_{\max}$  (Ethanol): 386, 292, 248 nm

#### Beispiel 15

15 7-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-4-thiomorpholino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

20 Schmelzpunkt: sintert ab 70°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02  
Gef.: 59,44 6,22 23,85

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 400, 297, 258 nm

#### Beispiel 16

25 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-morpholino-7-(1-

oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 196-199°C

5 Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48  
 Gef.: 57,93 6,31 22,72 6,44  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 295, 258 nm

### Beispiel 17

4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

10 Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 31 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

15 Ber.: C 61,30 H 6,71 N 24,87  
 Gef.: 61,52 6,73 24,75  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 296, 258 nm

### Beispiel 18

20 7-(N-Methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-(N-methyl-benzylamino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 80-110°C

Ber.: C 66,91 H 6,66 N 23,13  
 Gef.: 66,80 6,58 22,70  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 395, 294, 258 nm

### Beispiel 19

- 5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-2-piperazino-7-thiomorpholino-pteridin
- 

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-2'-hydroxyethylamino)-6-phenyl-7-thiomorpholino-pteridin analog Beispiel 14.

- 10 Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100-140°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02  
 Gef.: 59,66 6,45 23,74  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 296, 258 nm

### 15 Beispiel 20

4,7-Bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4,7-bis-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

- 20 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Harzartiges Produkt

Ber.: C 72,47 H 6,46 N 21,12  
 Gef.: 72,60 6,62 20,90  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 294, 258 nm

0185259

Beispiel 21

7-Dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-4-(N-methyl-benzylamino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 129-132°C (Essigester)

Ber.: C 68,69 H 6,65 N 24,65

Gef.: 68,84 6,81 24,37

10  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 22

4-(N-Methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-4-(N-methyl-benzylamino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70-100°C

Ber.: C 67,71 H 6,50 N 22,57

Gef.: 67,96 6,49 22,55

20  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

Beispiel 23

7-Dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-pyrrolidino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-dimethylamino-6-phenyl-4-pyrrolidino-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 125-130°C

Ber.: C 59,20 H 6,48 N 24,02

Gef.: 59,44 6,71 23,65

5  $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 394, 294, 257 nm

#### Beispiel 24

7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin

---

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-7-morpholino-6-phenyl-4-thiazolidino-pteridin analog Beispiel 14.

10 Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120-150°C

Ber.: C 59,46 H 6,07 N 24,12 S 6,90

Gef.: 59,13 6,13 24,36 6,68

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 396, 294, 258 nm

#### 15 Beispiel 25

7-Morpholino-4-(1-oxidothiazolidino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

0,93 g (2 mMol) 7-Morpholino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiazolidino-pteridin werden in 15 ml Dioxan gelöst und mit 0,86 g Natriummetaperiodat in 5 ml Wasser 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen und über eine Kieselgelsäule mit Ethanol/Ammoniak 25:1 chromatographiert.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 190-250°C

Ber.: C 57,49 H 5,87 S 6,67  
 Gef.: 57,24 6,10 7,15  
 max (Ethanol): 394, 290, 258 nm

Beispiel 26

- 5 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin
- 

Hergestellt analog Beispiel 25 aus 4-(N-Methyl-2'-hydroxyethylamino)-7-thiomorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin.  
 Ausbeute: 58 % der Theorie.

- 10 Schmelzpunkt: sintert ab 110°C  
 Ber.: C 57,25 H 6,27 S 6,64  
 Gef.: 57,45 6,59 6,96  
 max (Ethanol): 396, 296, 255 nm

Beispiel 27

- 15 4,7-Bis-dimethylamino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin
- 

Hergestellt aus 4,7-Bis-dimethylamino-2-(N-formylpiperazino)-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 14.

Ausbeute: 85 % der Ausbeute.

Schmelzpunkt: sintert ab 50°C

- 20 Ber.: C 63,46 H 6,93 N 29,61  
 Gef.: 63,22 7,07 29,82  
 $\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 394, 293, 257 nm

Beispiel 28

6-Phenyl-2-piperazino-4,7-dipiperidino-pteridin

Hergestellt aus 2-(N-Formylpiperazino)-6-phenyl-4,7-dipiperidino-pteridin analog Beispiel 14.

5 Ausbeute: 43 % der Theorie.

Schmelzpunkt: sintert ab 90°C

Ber.: C 68,10 H 7,47 N 24,43

Gef.: 68,00 7,47 24,29

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 299, 260 nm

10 Beispiel 29

2,7-Dipiperazino-4-morpholino-6-phenyl-pteridin

25,2 g (0,07 Mol) 2,7-Dichlor-4-morpholino-6-phenyl-pteridin werden in 70 ml Ethanol mit 36 g Piperazin 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch in  
15 700 ml Wasser eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, in 4 N Essigsäure gelöst und mit 8 N Natronlauge wieder gefällt.

Ausbeute: 24 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

20 Ber.: C 62,44 H 6,77 N 27,31

Gef.: 62,78 6,70 27,31

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 298, 260 nm

Beispiel 30

2,7-Dipiperazino-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin

Hergestellt aus 2,7-Dichlor-4-thiomorpholino-6-phenyl-pteridin analog Beispiel 29.

5 Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 80°C

Ber.: C 60,35 H 6,54 N 6,71

Gef.: 60,20 6,67 6,92

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 400, 299, 259 nm

10 Beispiel 31

7-Morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

4,6 g (0,01 Mol) 7-Chlor-2-(N-formylpiperazino)-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin werden in 8,7 g

15 (0,1 Mol) Morpholin 1 Stunde bei 100°C erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methanol/Ammoniak 50:1 chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151-154°C (Methanol)

20 Ber.: C 58,28 H 6,11 N 22,66 S 6,48

Gef.: 57,99 6,13 22,22 6,65

$\lambda_{\text{max}}$  (Ethanol): 398, 294, 258 nm



Beispiel 32

7-Benzylamino-4-(1-oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-  
pteridin

---

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-oxido-  
5 thiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog  
Beispiel 31.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zersetzung)

Ber.:	C	63,01	H	5,88	N	21,77	S	6,23
10 Gef.:		62,89		6,07		21,45		6,20

Beispiel 33

7-Benzylamino-4-morpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpho-  
lino-6-phenyl-pteridin und Benzylamin analog Beispiel 31.

15 Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C (Essigester)

Ber.:	C	67,20	H	6,27	N	23,22
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		67,25		6,34		23,42
-------	--	-------	--	------	--	-------

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 385, 290, 248 nm

20 Beispiel 34

4,7-Dimorpholino-6-phenyl-2-piperazino-pteridin

---

Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-morpholino-  
6-phenyl-pteridin und Morpholin analog Beispiel 31.

0185259

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-223°C

Ber.: C 62,32 H 6,54 N 24,23

Gef.: 62,21 6,64 24,05

5  $\lambda_{\max}$  (Ethanol): 400, 296, 259 nm

### Beispiel 35

4,7-Bis-(1-Oxidothiomorpholino)-6-phenyl-2-piperazino-  
pteridin

---

10 Hergestellt aus 7-Chlor-2-(N-formyl-piperazino)-4-(1-  
oxidothiomorpholino)-6-phenyl-pteridin und 1-Oxidothio-  
morpholin analog Beispiel 31.

Ausbeute: 25 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 250°C (Zersetzung)

Ber.: C 54,73 H 5,74 N 24,28

15 Gef.: 54,60 5,71 24,04

$\lambda_{\max}$  (Ethanol): 400, 296, 259 nm

Beispiel I

Dragées mit 4 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thio-  
morpholino-pteridin

---

Zusammensetzung:

5	1 Dragéekern enthält:		
	Wirksubstanz	(1)	4,0 mg
	Milchzucker	(2)	27,0 mg
	Maisstärke	(3)	14,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10	Magnesiumstearat	(5)	0,5 mg
			50,0 mg

Herstellung:

Die Stoffe 1-3 werden mit einer wäßrigen Lösung von 4  
gleichmäßig befeuchtet, durch 1 mm-Maschenweite gesiebt,  
15 getrocknet und erneut durch 1 mm-Maschenweite gesiebt. Nach  
Zumischen von 5 wird die Mischung zu Dragéekernen verpreßt.

Dragéekerne: 5 mm Ø, bikonvex, rund

Dragierung:

Übliche Zuckerdragierung auf 70 mg Endgewicht.

20 Beispiel II

Tabletten mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-  
thiomorpholino-pteridin

---

	1 Tablette enthält:	
	Wirksubstanz	8,0 mg
25	Milchzucker	23,0 mg

Maisstärke	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5 Herstellung:

Analog den Dragéekernen.

Tablettenbeschreibung:

Gewicht: 50 mg  
Durchmesser: 5 mm, biplan, beidseitige Facette

10 Beispiel III

Suppositorien zu 25 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-  
4-thiomorpholino-pteridin

---

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,025 g
15 Hartfett (z.B. Witepsol H 19	<u>1,695 g</u>
und Witepsol H 45)	1,700 g

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene  
Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird  
20 auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien-  
formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

#### Beispiel IV

Suspension mit 8 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

---

100 ml Suspension enthalten:			
5	Wirksubstanz		0,16 g
	Carboxymethylcellulose		0,1 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,01 g
	Rohrzucker		10,0 g
10	Glycerin		5,0 g
	Sorbitlösung 70 %		20,0 g
	Aroma		0,3 g
	Wasser dest.	ad	100.0 ml

#### Herstellungsverfahren:

- 15 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des
- 20 Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

#### Beispiel V

Tabletten mit 100 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

---

#### 25 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg

0185259

Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

##### 5 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milhzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird  
 10 erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

15 Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

##### Beispiel VI

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

20 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milhzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
25	ca.	320,0 mg

##### Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

## 5 Beispiel VII

Suppositorien mit 150 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
10	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	840,0 mg
		2 000,0 mg

### Herstellung:

- 15 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

## Beispiel VIII

20 Suspension mit 50 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,0 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,1 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
25	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g

0185259

	Rohrzucker		10,0 g
	Glycerin		5,0 g
	Sorbitlösung 70%ig		20,0 g
	Aroma		0,3 g
5	Wasser dest.	ad	100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester wobei Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

15 Beispiel IX

Tabletten mit 150 mg 7-Benzylamin-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

---

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
25	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinyl-



pyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

### Beispiel X

10 Dragées mit 75 mg 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

1 Dragéekern enthält:

	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg
		<u>230,0 mg</u>

### Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

30 Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

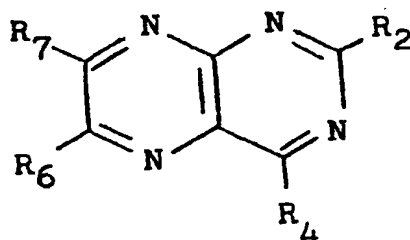
5

Dragéegewicht: 245 mg.

Selbstverständlich können alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe in den vorstehenden galenischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Pteridine der allgemeinen Formel



, (I)

in der

R<sub>2</sub> die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,

- 5 R<sub>4</sub> eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

- 10 R<sub>7</sub> eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder  
15 beide Alkylgruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>7</sub> in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können, bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

2. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in  
20 der

$R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$  wie im Anspruch 1 definiert sind und

$R_2$  die Piperazinogruppe darstellt, und deren Säureadditionssalze.

5 3. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_2$  die Piperazinogruppe,

10  $R_4$  die Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Bis(2-hydroxyethyl)-amino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

$R_6$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Phenylgruppe und

15  $R_7$  eine Dimethylamino-, N-Methyl-2-hydroxyethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

4. Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der  $R_2$  und  $R_6$  wie im Anspruch 3 definiert sind,

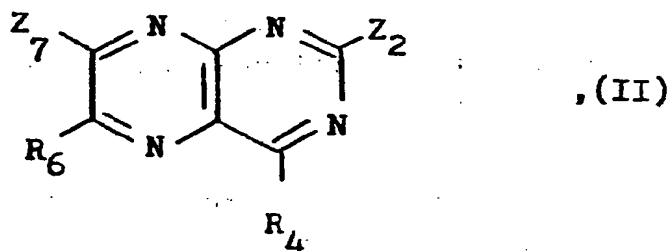
20  $R_4$  eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder N-Methyl-2-hydroxyethylaminogruppe und

$R_7$  eine Dimethylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe darstellen, und deren Säureadditionssalze.

25 5. 7-Benzylamino-6-phenyl-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin und dessen Säureadditionssalze.

6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 2 bis 5.
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 6 zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose, zur Metastasenprophylaxe und zur Hemmung des Tumorwachstums.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehreren inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

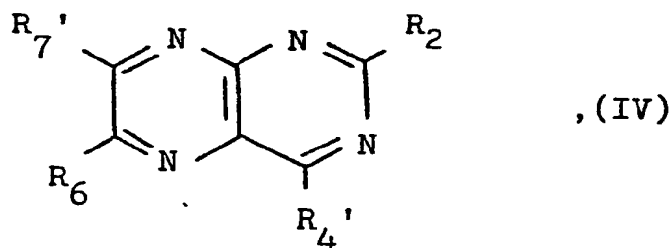


- in der
- $R_4$  und  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, einer der Reste  $Z_2$  oder  $Z_7$  eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom darstellt und

- der andere der Reste  $Z_2$  oder  $Z_7$  die für  $R_2$  oder  $R_7$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder, falls eine Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt wird, in der die Reste  $R_2$  und  $R_7$  die gleiche Bedeutung besitzen, auch eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



- in der
- 10 X die für  $R_2$  oder  $R_7$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine durch einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest geschützte Piperazinogruppe darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder
- 15 b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine 1-Oxidithiomorpholino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe und/oder  $R_7$  eine 1-Oxidithiomorpholino-gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- in der
- 20  $R_2$  und  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,  $R_4'$  und  $R_7'$  die für  $R_4$  bzw.  $R_7$  in den Ansprüchen 1

bis 5 erwähnten Bedeutung besitzen, wobei jedoch mindestens einer der Reste  $R_4'$  oder  $R_7'$  eine Thiomorpholinogruppe oder  $R_4'$  auch eine Thiazolidinogruppe darstellen muß, oxidiert wird und

- 5 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85115459.1

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 475/08  
A 61 K 31/495

22 Anmeldetag: 05.12.85

30 Priorität: 12.12.84 DE 3445298

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
25.06.86 Patentblatt 86/26

88 Veröffentlichungstag des später  
veröffentlichten Recherchenberichts: 01.03.89

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH  
Postfach 1755  
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

72 Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Stecherweg 19  
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Heckel, Armin, Dr. Dipl.-Chem.  
Lamparterweg 1  
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.  
Silcherstrasse 8  
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.  
Talfeldstrasse 34  
D-7950 Biberach 1(DE)

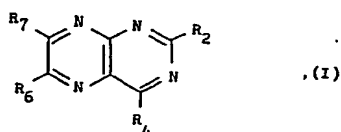
72 Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.  
Obere Au 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.  
lauren Bühnstrasse 17  
D-7951 Mittelbiberach(DE)

72 Erfinder: Weisenberger, Hans, Dr. Dipl.-Chem.  
Haydnweg 5  
D-7950 Biberach 1(DE)

54 Neue Pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

57 Die Erfindung betrifft neue Pteridine der allgemeinen Formel



in der

R<sub>2</sub> die Piperazino- oder N-Formyl-piperazinogruppe,  
R<sub>4</sub> eine Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino-, Thiazolidino- oder 1-Oxidothiazolidinogruppe,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>7</sub> eine Alkylaminogruppe, Dialkylamino-, Phenylalkylamino-, N-Alkyl-phenylalkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder Piperazinogruppe, wobei in den Resten R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann und gleichzeitig eine oder beide Alkylgruppen mit 2 oder 3

Kohlenstoffatomen der Reste R<sub>4</sub> und R<sub>7</sub> in 2- oder 3-Stellung jeweils durch eine Hydroxygruppe substituiert sein können bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

Diese stellen, wenn R<sub>2</sub> die N-Formyl-piperazinogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Pteridine der allgemeinen Formel I dar, in der R<sub>2</sub> die Piperazinogruppe darstellt, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische, metastasenhemmende und eine Hemmwirkung auf das Tumorstadium.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an für sich bekannten Verfahren herstellen.

EP 0 185 259 A3





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0185259

Nummer der Anmeldung

EP 85 11 5459

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X, P	GB-A-2 143 232 (DR. KARL THOMAE) * Ansprüche 1-4, 8, 10 * ---	1-7	C 07 D 475/08 A 61 K 31/495
A	DE-C-1 088 959 (DR. KARL THOMAE) * Verbindungen Nr. 24-26; Spalte 4, Zeilen 3-28 * ---	1, 8	
A	US-A-3 159 628 (I.J. PACHTER et al.) * Anspruch 1 * -----	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K 31/495 C 07 D 475/08 C 07 D 475/10
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 25-11-1988	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	